

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

1054

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel DAVID

Né le 21 mars 1929, à Alfortville (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 23 décembre 1959

ÉTUDE D'UN
NOUVEAU CURARIMIMÉTIQUE D'ACTION BRÈVE
LE L.D. 2480

Président : M. SENEQUE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DAVID

Prénom : MARCEL

Date de soutenance : 23 décembre 1959

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

DAVID (MARCEL) — Etude
d'un nouveau Curarimimétique
d'action brève : le L.D. 2480.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1959, in-8°, 39 p., 5 fig.,
1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

DAVID (MARCEL) — Etude
d'un nouveau Curarimimétique
d'action brève : le L.D. 2480.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1959, in-8°, 39 p., 5 fig.,
1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

DAVID (MARCEL) — Etude
d'un nouveau Curarimimétique
d'action brève : le L.D. 2480.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1959, in-8°, 39 p., 5 fig.,
1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

DAVID (MARCEL) — Etude
d'un nouveau Curarimimétique
d'action brève : le L.D. 2480.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1959, in-8°, 39 p., 5 fig.,
1 dépl.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel DAVID

Né le 21 mars 1929, à Alfortville (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le 23 décembre 1959

ÉTUDE D'UN
NOUVEAU CURARIMIMÉTIQUE D'ACTION BRÈVE
LE L.D. 2480

Président : M. SENEQUE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière
	Tenon
	SICARD (A.)
	N...
	PATEL (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	CORDIER (G.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MOULONGUET (P.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	
Clinique gynécologique (Broca)	FÈVRE (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	N...
	Boucicaud
	Broussais
	Cochin
	Cochin
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
» Baudelocque	MERGER (R.)
» Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptysiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	DE SÈZE (S.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
» (Prof. à titre personnel)	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
» (Prof. à titre personnel)	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
» (Prof. à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAURENCE (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie respiratoire	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (F.)
Pharmacologie	BOUDIN (G.)
» (Prof. à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof. à titre personnel)	BINET (L.)
» (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	PARROT (J.)
Physique médicale	LEPAGE (F.)
» (Prof. à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LÉGER (L.)
	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Anatomie
» CABROL (C.)	» BUSSER (F.)
» COUINAUD (C.)	» pathologique
» OLIVIER (G.)	» GOUYGOU (Ch.)
Anatomie	» ORCEL (L.)
» GAUTHIER-VILLARS	» PAILLAS (J.)
» (Mlle P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie
	» VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie . . .	{	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports .	{	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie	{	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	{	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{	COIJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	{	CORNET (A.)
Hygiène	{	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	{	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	{	LHERMITTE (F.)
	{	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique . . .	{	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	{	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	{	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	{	CHABAUD (A.)
	{	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.)
Pathologie chirurgicale . . .	{	DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{	LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	{	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
	{	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	{	
Pédiatrie- Puériculture . . .	{	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	{	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phtisiologie . . .	{	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	{	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	{	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	{	DELBARRE (F.)
	{	CERNÉA (P.) CHAPIUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Stomatologie . . .	{	
Thérapeutique . .	{	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	{	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . .	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i> HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique médicale	{ DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique O.R.L. Clin. pédiatrique et puériculture	MADURO (R.) LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
		Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
		Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAÎTRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
---------------------------	---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES MAÎTRES

ET TOUT PARTICULIÈREMENT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SÈNÈQUE

Professeur de la Chaire de Clinique Thérapeutique Chirurgicale
de l'Hôpital de Vaugirard
Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. HUGUENARD
Médecin-Adjoint d'Anesthésiologie des Hôpitaux de Paris

*En remerciement des conseils éclairés
et de la bienveillance qu'il m'a toujours
prodigués.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHEYMOL
Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GIUDICELLI

A MESSIEURS LES DOCTEURS P. CHABRIER ET H. NAJER

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL G. DUCHESNE

*A qui je dois l'intérêt que je porte à
la réanimation.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. ROGER

INTRODUCTION

Nous avons été amenés à étudier, chez l'homme, une nouvelle substance douée de propriétés curarisantes : le L.D. 2480 préparé et étudié du point de vue pharmacologique par MM. J. CHEYMOL, R. GIUDICELLI, P. CHABRIER et H. NAJER.

Nous exposerons dans ce travail, après un rappel des travaux de ces auteurs, les résultats que nous avons obtenus après emploi de cette drogue chez 33 personnes ayant subi des interventions chirurgicales.

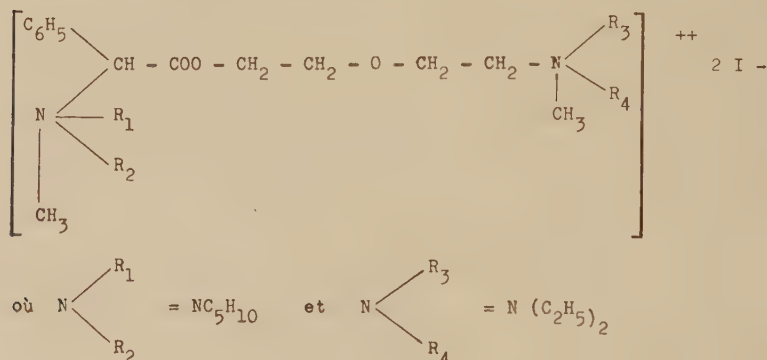
ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

La présence de 2 atomes d'azote tertiaire dans les α -phényl - α -tertioaminoacétates de β -tertioaminoéthoxyéthyle, dérivés à action spasmolytique, préparés et étudiés par MM. J. CHEYMOL, R. GIUDICELLI, P. CHABRIER et H. NAJER, a incité ces auteurs à préparer les diiodométhylates correspondants et à en examiner les propriétés curarisantes.

Un de ces diiodométhylates, en raison de ses propriétés curarisantes et de son index thérapeutique particulièrement favorable, a fait l'objet d'une étude approfondie : il s'agit du L.D. 2480.

Avant d'envisager l'étude clinique de ce composé, nous en rappellerons succinctement les propriétés physicochimiques et pharmacologiques telles qu'elles découlent du travail de MM. CHEYMOL, GIUDICELLI, CHABRIER et NAJER.

Le L.D. 2480 est le diiodométhylate d' α -phényl - α -tertioaminoacétate de β -tertioaminoéthoxyéthyle qui a pour formule



Il se présente sous l'aspect d'une substance blanche, soluble dans l'eau.

TOXICITÉ

La DL 50, chez la souris blanche, est de 3,6 mg par kg (injection intraveineuse en 1 minute).

Pour la d-tubocurarine et dans les mêmes conditions expérimentales la DL 50 est de 0,15 mg/kg.

La mort des animaux se produit par paralysie respiratoire.

ACTIVITÉ CURARISANTE

		<i>L.D. 2480</i>	<i>d-Tubocurarine</i>
Action curarisante sur le lapin	<i>Doses (mg/kg) provoquant :</i>		
	— Chute tête ⁽¹⁾	0,31	0,12
	— Arrêt respiratoire	1,42	0,4
	— Arrêt cardiaque	1,79	0,5
	<i>Rapport des doses entraînant :</i>		
	— Arrêt respiratoire, chute tête	4,5	3,3
	— Arrêt cardiaque, chute tête	5,7	4,1
	— Arrêt cardiaque, arrêt respiration	1,2	1,2
Souris : D.L. 50 en I.V. (mg/kg)		3,6	0,15
Index thérapeutique ⁽²⁾		0,086	0,8

⁽¹⁾ Test de la chute de la tête du lapin selon la technique de J. CHEYMOL et E. CORTEGGIANI.

⁽²⁾ Index thérapeutique défini par le rapport :

dose (mg/kg) provoquant la chute de la tête chez le lapin (voie I.V.)

D.L. 50 (mg/kg) souris (voie I.V.)

L'action sur la jonction neuro-musculaire a été étudiée :

- CHEZ LE LAPIN (préparation nerf sciatique - tibial antérieur)

La paralysie à 99 p. 100 du muscle tibial se produit pour des doses variant entre 0,4 et 0,6 mg/kg.

Les auteurs notent :

- une curarisation s'installant rapidement et de durée relativement brève (intermédiaire entre celle de la succinylcholine et celle de la d-tubocurarine) ;
- une sensibilisation des animaux par répétition des injections ;
- une addition des effets avec la d-tubocurarine ;
- un antagonisme très net avec la néostigmine et l'édrophonium.

- CHEZ LE CHAT (préparation nerf sciatique - tibial antérieur et soléaire)

La dose qui provoque la paralysie à 99 p. 100 du soléaire est d'environ 0,7 mg/kg. L'effet est beaucoup plus marqué sur le soléaire que sur le tibial.

- CHEZ LE POUSSIN ENTIER (BUTTLE et ZAIMIS)

Pour une dose supérieure à 1 mg/kg, on obtient une paralysie flaccide instantanée avec asphyxie et mort.

Pour une dose de 1 mg/kg, on observe une paralysie flasque immédiate sans la moindre trace de contracture et une gêne respiratoire très marquée. Puis l'animal se remet sur pattes au bout de 7 minutes et survit.

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

Chez le Chien et chez le Chat, on note une très légère et fugace élévation de la tension artérielle.

ACTION GANGLIOPLÉGIQUE

• GANGLIONS PNEUMOGASTRIQUES

Le L.D. 2480 diminue (à la dose C.T.L.)¹ ou supprime (dose 5 à 10 fois plus forte) les effets de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique sur la pression artérielle du Chien chloralosé.

• GANGLIONS SYMPATHIQUES

Le L.D. 2480 à la dose de 0,005 g/kg chez le Chat chloralosé, augmente les effets sur la membrane nictitante de l'excitation préganglionnaire du ganglion cervical supérieur. A la dose de 0,01 g/kg, ce composé rend l'excitation préganglionnaire inefficace.

La paralysie ganglionnaire coïncide avec une sensibilité périphérique accrue aux médiateurs chimiques : le L.D. 2480 qui, à la dose C.T.L., ne modifie pas les effets tensionnels de l'adrénaline et de l'acétylcholine chez le Chien, augmente, à dose décuple de la dose C.T.L., les effets de ces deux substances.

ACTION HISTAMINOGENE

<i>Injection intra-dermique</i>	<i>Réaction</i>
Soluté isotonique de chlorure de sodium	0
Soluté de dichlorhydrate d'histamine à 0,5 p. 1.000	+
Soluté de L.D. 2480 à 1 p. 100	0
Soluté de L.D. 2480 à 10 p. 100	+ (+)
Soluté de d-tubocurarine à 1 p. 100	++

(¹) Dose C.T.L. ou dose provoquant la chute de la tête du lapin.

La conclusion des auteurs est la suivante :

Le L.D. 2480 est doué de propriétés curarisantes et répond aux critères caractéristiques des curarimimétiques.

En effet, il détermine une paralysie flasque chez le Poussin, donne lieu à une sensibilisation par répétition des injections, provoque une paralysie plus marquée sur le soléaire que sur le tibial du Chat, additionne ses effets à ceux de la d-tubocurarine et voit son action nettement antagonisée par la néostigmine et l'édrophonium.

Mais il se distingue de la d-tubocurarine par :

- son action plus immédiate et plus brève (il se situe, sur le plan de la durée d'action, plus près de la succinylcholine que de la d-tubocurarine) ;
- ses effets vasculaires, jamais hypotenseurs, le plus souvent légèrement hypertenseurs ;
- son pouvoir histaminogène plus faible ;
- ses propriétés ganglioplégiques moins intenses ;
- son index thérapeutique plus favorable (dix fois plus).

* *

A partir de ces données expérimentales encourageantes, nous avons pu commencer l'utilisation du L.D. 2480 chez l'homme, mais comme toujours lorsqu'il s'agit de passer de l'animal à l'homme, c'est avec la plus grande prudence que nous avons procédé, et ceci malgré la notion de marge de sécurité importante mise en évidence par MM. CHEYMOL et collaborateurs.

La première dose que nous avons injectée était minime : 1/3 mg/kg.

Nous avons été amenés, pour rechercher la dose utile, à augmenter progressivement cette dose jusqu'à atteindre 4 mg/kg, mais, durant toute cette expérimentation, nous avons disposé du plus précieux agent de sécurité dans l'emploi d'un curare : un appareil de ventilation artificielle.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous envisagerons successivement :

- le plan d'étude qui a présidé à nos recherches;
- les moyens dont nous disposions;
- la technique que nous avons utilisée;
- les résultats que nous avons obtenus.

PLAN D'ETUDE

Ce plan est le suivant :

- 1) *Recherche des effets du L.D. 2480 sur le muscle strié :*
 - Rapidité, profondeur, étendue et durée de la curarisation en fonction de la dose, ramenée au kg de poids corporel.
 - Influence sur l'amplitude ventilatoire.
 - Influence de l'âge, du sexe, du terrain.
 - Rôle de la vitesse d'injection sur le temps de latence; recherche d'un effet cumulatif par réinjection de L.D. 2480; recherche des substances médicamenteuses *synergiques, potentialisatrices et antagonistes*.
- 2) *Recherche des effets neuro-végétatifs du L.D. 2480 et, en particulier :*
 - Action sur l'appareil cardio-vasculaire : influence sur le rythme cardiaque et la pression artérielle.

— Action sur l'appareil respiratoire : étude de la réflectivité laryngée, des sécrétions et de la motricité bronchiques.

- 3) *Recherche de réactions histaminiques éventuelles.*
- 4) *Recherche de la potentialisation des barbituriques intra-veineux et de la compatibilité du L.D. 2480 avec ces substances.*

MOYENS D'ETUDE

Pour apprécier et mesurer ces différents effets, nous disposons de l'appareillage suivant :

1) *En ce qui concerne l'action du L.D. 2480 sur les muscles striés*, nous avons utilisé, simultanément, deux dispositifs d'enregistrement :

L'un, original, a été mis au point et utilisé, ici, pour la première fois chez l'homme (par le Docteur HUGUENARD).

Nous donnerons une description détaillée de ce montage qui permet l'enregistrement des contractions d'un groupe musculaire du membre inférieur.

Un stimulateur électronique (Stimulateur ST-II-A) (*) délivre des stimuli électriques (courant rectangulaire redressé) d'amplitude, de durée et de fréquence réglables qui sont transmis par une aiguille transcutanée au nerf sciatique poplitée externe au niveau du col du péroné. Ces stimuli provoquent une contraction des muscles de la loge antéro-externe de la jambe, entraînant une extension des orteils et du pied. Un fil est fixé à la deuxième phalange du gros orteil et relié par l'intermédiaire d'une poulie à un tambour à levier, lui-même en communication pneumatique avec un deuxième tambour surmonté d'un stylet inscripteur qui se déplace verticalement sur un cylindre tournant à vitesse constante autour d'un axe ver-

(*) « L'Équipement industriel », constructeur.

tical. L'enregistrement se fait sur un papier électro-sensible par étincelage (*Kymographe de Braun*). On assure le bon fonctionnement de cet ensemble en fixant solidement la jambe sur un support horizontal et en plaçant une électrode indifférente (anode) au niveau de la cuisse, par exemple.

Ce montage, dérivé de ceux utilisés chez l'animal, permet, seul, des mesures précises. Nous réglons notre stimulateur et nos leviers de façon à obtenir, pour une fréquence d'environ 20 contractions par minute, une amplitude de contraction de 5 cm en moyenne sur l'enregistrement. Dans ces conditions, les dépressions, même minimales, de l'amplitude sont facilement mises en évidence.

L'absence totale de contraction musculaire malgré la persistance des stimuli électriques, c'est-à-dire la phase de paralysie de Claude BERNARD, s'inscrit sur le tracé par une ligne horizontale.

Les muscles extenseurs de la jambe ont été choisis en raison de la facilité de leur exploration. Une exploration directe des muscles abdominaux serait préférable, en principe, mais elle serait beaucoup plus difficile à réaliser du point de vue technique et elle gênerait les chirurgiens lors des interventions intra-abdominales. En fait, la paralysie des muscles abdominaux succédant rapidement à celle des muscles extenseurs du membre inférieur lors de la curarisation, les enregistrements que nous obtenons sont un fidèle reflet de l'état de curarisation de ces muscles, qu'il s'agisse de paralysie ou seulement d'atonie de Bremer, ces deux stades permettant de pratiquer des interventions intra-abdominales dans de bonnes conditions. Nos constatations cliniques, lors des opérations (en particulier la durée de relâchement abdominal, très proche de celle de la paralysie des muscles extenseurs de la jambe), nous en ont fourni la preuve.

D'ailleurs, le degré d'atonie diaphragmatique nous était indiqué par le second enregistrement, réalisé à l'aide du métabolimètre de Durupt, qui nous renseignait sur l'amplitude de la ventilation (et, accessoirement, sur son rythme et sur la consommation d'oxygène du sujet).

2) *Pour étudier les modifications apportées par le L.D. 2480 à l'appareil cardio-vasculaire*, nous avons utilisé :

- un cardiotachymètre;
- un tensiomètre électronique;
- un électrocardiographe.

Enfin, signalons qu'un appareil de ventilation artificielle (R.P.R.) était toujours à notre disposition au cas où une apnée prolongée se serait produite.

1

TECHNIQUE UTILISEE

• LES MALADES

Trente-trois malades, appartenant aux deux sexes, ont reçu du L.D. 2480. Leur âge s'échelonne de treize à soixante-seize ans. (Soit : 4 opérés de moins de vingt ans, 26 de vingt à soixante-dix ans et 3 de plus de soixante-dix ans.)

Tous présentaient un état général satisfaisant.

• LES INTERVENTIONS

Nous avons réalisé la mise au point de notre technique et, en particulier, la recherche des doses entraînant une paralysie musculaire au membre inférieur sur des sujets opérés pour des affections diverses ne nécessitant pas, de façon systématique, l'emploi d'un curarisant (plaies de la face, ostéosynthèse pour fracture de la clavicule, sutures de nerfs et de tendons aux membres supérieurs, varices et hygroma aux membres inférieurs, adénome prostatique, fistule anale, hydrocèle).

Nous avons, ensuite, pu comparer les résultats fournis par nos enregistrements et le relâchement abdominal constaté par les chirurgiens lors de quatre interventions pour hernies (inguinales et crurale) et de huit interventions intra-abdominales (éventration, appendicites, ovariectomies, hystérectomie, cholécystectomie, hernie diaphragmatique).

• L'ANESTHÉSIE

Dans 30 cas, ces patients ont reçu une prémédication classique (péthidine 0,100 g + prométhazine 0,050 g par voie intramusculaire) une heure avant l'anesthésie. Celle-ci a été obtenue :

- dans 14 cas avec le penthiobarbital (Pentothal) à la dose de 0,50 g ;
- dans 8 cas avec le thialbarbital (Kémithal) à la dose de 1 g ;
- dans 1 cas avec du thialbarbital, puis du Fluothane ;
- dans 2 cas avec de l'hexobarbital (Privenal) à la dose de 1 g, puis de l'éther (70 ml, en circuit fermé) ;
- dans 2 cas avec de l'hexobarbital, puis du Fluothane ;
- dans 3 cas avec de l'hydroxydione (Viadril) à la dose de 1 g :
 - a) soit en perfusion (solution diluée à 2 p. 1.000) ;
 - b) soit à la seringue (solution concentrée à 10 p. 100. Méthode de STEDTFELD).

Dans 3 cas enfin, après une prémédication à l'hydroxyzine (Atarax) intramusculaire (0,200 g), les malades ont reçu une perfusion de soluté glucosé hypertonique à 30 p. 100 avec de l'insuline, de la lignocaïne (Xylocaïne) 0,80 g et de l'acépromazine (Plegicil) 0,020 g ou de l'alimemazine (Théralène) 0,100 g. La narcose était obtenue avec une perfusion de chloréthiazol (Hémineurine) : 3 g ou une injection d'hydroxydione à 2,5 p. 100 : 0,500 g.

Après installation des malades sur la table d'opération et mise en marche des appareils d'enregistrement, nous injectons le L.D. 2480 dans une veine du bras (une fois dans la saphène).

Au début de notre étude, nous disposions d'une solution de L.D. 2480 à 2,5 p. 100 (ampoules de 5 ml contenant 0,125 g).

Nous l'avons utilisée dans 28 cas.

Récemment, nous avons expérimenté une solution à 5 p. 100 (ampoules de 2,5 ml contenant 0,125 g). Cette dernière est d'un

emploi plus pratique pour les doses que nous avons été amenés à préconiser.

Notre vitesse d'injection a été constante : en cinq secondes environ.

Le produit a toujours été injecté seul (bien qu'il ne précipite pas avec le Pentothal et le Kémithal).

Du L.D. 2480 a été réinjecté dans 9 cas.

Les anesthésies étaient entretenues avec les mêmes anesthésiques intraveineux ou volatils que ceux utilisés au début. Celles pratiquées avec des barbituriques étaient complétées, parfois, en fin d'intervention, par l'inhalation d'un mélange à parties égales d'oxygène et de protoxyde d'azote ou l'adjonction de petites doses de péthidine par voie intraveineuse.

Dans 7 cas, nous avons intubé nos malades après injection de L.D. 2480 et nous avons pu apprécier le degré de réflectivité laryngée et de sécrétion bronchique.

Dans 4 cas, l'intubation a été réalisée sous anesthésie locale, pharyngo-laryngée (pulvérisation de lignocaïne à 5 p. 100) *avant* l'injection de L.D. 2480.

Dans 2 cas, un électrocardiogramme a été pris avant et après injection de L.D. 2480.

Enfin, nous avons noté sur les feuilles d'anesthésie le pouls, la pression artérielle et toutes les réactions locales ou générales que nous avons pu observer.

RESULTATS

• EFFETS SUR LES MUSCLES STRIÉS

Après la première injection de L.D. 2480, nous avons observé sur l'enregistrement les contractions des muscles extenseurs de la loge antéro-externe de la jambe :

— pour une dose inférieure à 2 mg/kg : aucune modification;

- pour une dose de 2 mg/kg : une diminution de l'amplitude des contractions (20 à 80 p. 100) durant cinq à quinze minutes, sans paralysie (fig. 1 et 2) ;
- pour une dose de 2,5 mg/kg : une paralysie de Claude Bernard pendant cinq minutes en moyenne ;
- pour une dose de 3 mg/kg : la paralysie persiste pendant neuf minutes environ ;
- pour une dose de 3,5 mg/kg : la paralysie dure quinze minutes ;
- pour une dose de 4 mg/kg : la paralysie ne prend fin qu'après vingt-quatre minutes en moyenne (fig. 4 et 5).

Nous n'avons pas dépassé la dose de 4 mg/kg en une fois qui est, par ailleurs, amplement suffisante pour pratiquer l'intubation.

Le temps de latence varie de vingt à soixante secondes (quatre-vingt-dix secondes lors de l'injection dans la saphène), ceci pour des doses variant de 2 à 4 mg/kg, sans que le temps de latence soit fonction de cette dose.

La paralysie lui succède brutalement.

La reprise des contractions, par contre, est progressive.

De son côté, *l'enregistrement ventilatoire* montre :

- pour une dose de L.D. 2480 inférieure à 2 mg/kg : aucune modification ;
- pour une dose de 2 à 4 mg/kg : une diminution de l'amplitude ventilatoire (10 à 80 p. 100) dont *la durée est deux à trois fois plus courte* que celle de la paralysie observée aux membres inférieurs (fig. 2, 3, 4 et 5).

Si les dépressions respiratoires marquées s'observent surtout avec les doses fortes, il n'y a pas cependant de parallélisme rigoureux avec l'importance des doses de L.D. 2480 administrées. (Il en est de même, nous l'avons vu, pour le temps de latence.)

Dans 32 cas sur 33, nous n'avons pas obtenu l'apnée et il n'a même pas été nécessaire d'assister la ventilation de nos opérés. La seule apnée au L.D. 2480, que nous ayons observée, sera décrite dans notre paragraphe consacré aux incidents.

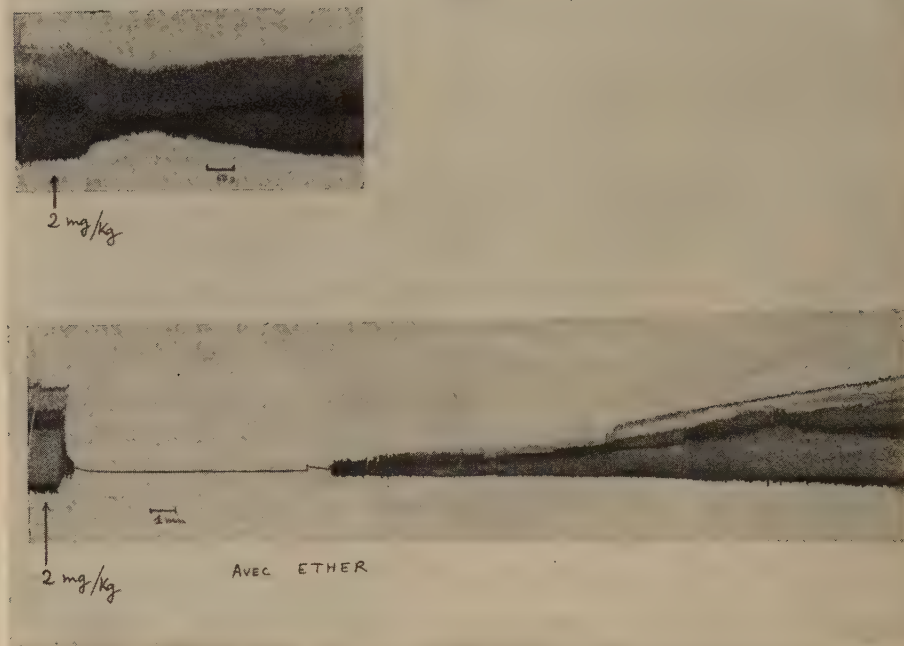


FIGURE 1

En haut (cas n° 6) : Injection de L.D. 2480 à la dose de 2 mg/kg (enregistrement des contractions musculaires).

En bas (cas n° 21) : Injection de L.D. 2480 à la même dose de 2 mg/kg, mais sous anesthésie à l'hexobarbital, puis à l'éther. Potentialisation évidente.

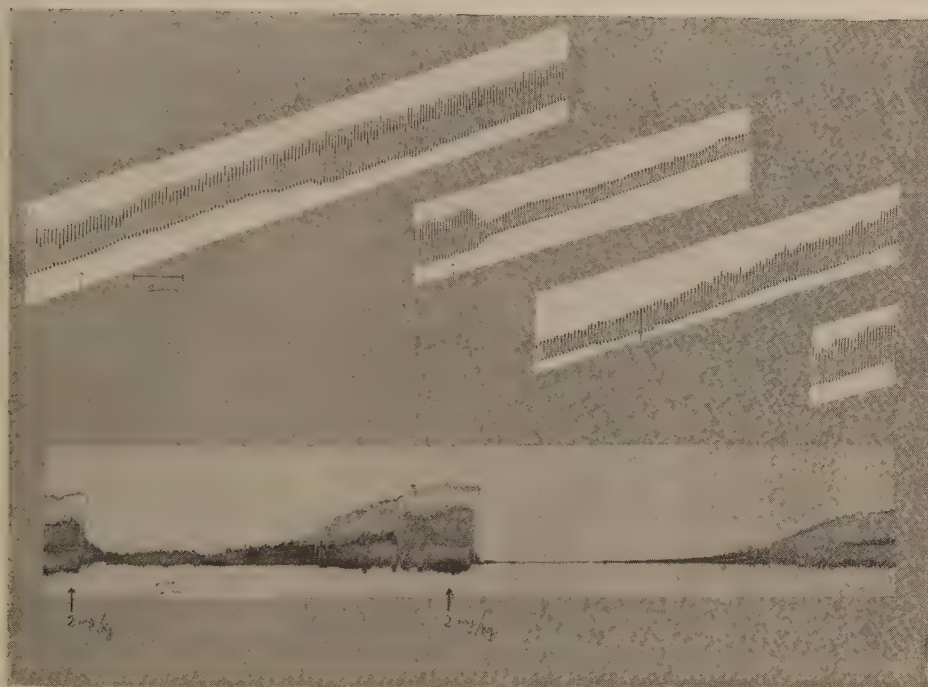


FIGURE 2

(Cas n° 20)

Effet cumulatif des réinjections de L.D. 2480

Pour le muscle : une première dose de 2 mg/kg provoque une diminution d'amplitude des contractions (75 %). Après retour à la normale, une seconde dose de 2 mg/kg entraîne une paralysie (durée : cinq minutes et demie).

Pour la respiration : à la première injection, diminution de l'amplitude insignifiante. À la réinjection, baisse de l'amplitude de 60 %.

• APPRÉCIATION CLINIQUE DE L'ACTION CURARISANTE DU
L.D. 2480

L'observation du champ opératoire, durant les interventions intra-abdominales, nous a montré un excellent relâchement musculaire, de durée sensiblement égale à celle de la paralysie des muscles de la jambe.

Nos chirurgiens, d'ailleurs, non avertis de l'emploi d'un nouveau curare, et bien qu'un peu inquiets devant un tel déploiement d'appareils enregistreurs au cours d'interventions souvent assez bénignes, n'ont toutefois pas paru travailler avec un confort opératoire moindre que celui procuré par les curarimimétiques utilisés à l'Hôpital de Vaugirard (d-tubocurarine, gallamine, Laudissine, Auxoperan) ou les curares « à blocage mixte » également utilisés dans ce Service (Médiatonal, Imbrétil, Prestonal).

• FACTEURS INFLUENÇANT LA DURÉE DE CURARISATION

Dans les limites de notre étude, *l'âge et le sexe* n'ont pas semblé intervenir; tout au plus a-t-on pu mettre en évidence, comme on le constate avec les autres substances myorésolutives, le rôle de la *sensibilité individuelle*. [On sait que celle-ci est fonction, entre autres, de la différence de concentration ionique existant de part et d'autre de la membrane cellulaire, en particulier en ce qui concerne l'ion K^+ (P. HUGUENARD).]

Des *considérations ethniques* entrent certainement en ligne de compte : 3 de nos malades étaient des Arabes. Ils ont reçu des doses différentes de L.D. 2480, mais tous ont présenté une durée de curarisation nettement supérieure à celle observée, à dose égale, chez les Européens :

- pour 2 mg/kg : durée de la paralysie 11 mn au lieu de 0 (*fig. 3*) ;
- pour 3 mg/kg : durée de la paralysie 26 mn au lieu de 15;
- pour 4 mg/kg : durée de la paralysie 31 mn au lieu de 24.



FIGURE 3 (Cas n° 9)

Il s'agit ici d'un *Arabe* : noter la durée de la paralysie musculaire : 11 mn, pour une injection de 2 mg/kg seulement de L.D. 2480.

Noter surtout (enregistrement du haut) la très faible et très brève dépression de l'amplitude respiratoire (l'interruption dans l'enregistrement est un artéfact).

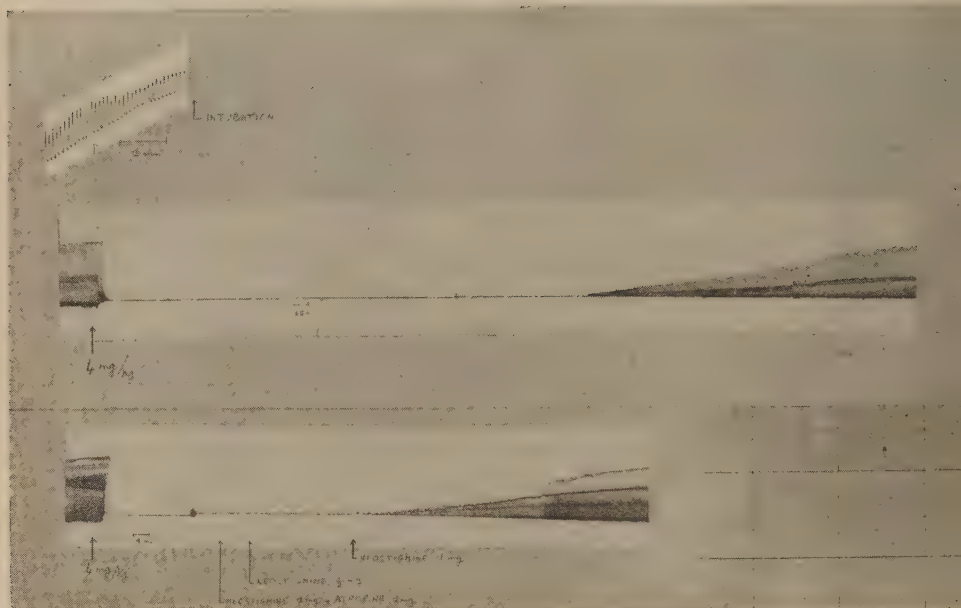


FIGURE 4

En haut (cas n° 18) : Effets produits par l'injection de 4 mg/kg de L.D. 2480.

Noter sur l'enregistrement respiratoire la faible diminution de l'amplitude malgré la dose élevée de curare. L'intubation a été réalisée, sans difficulté, deux minutes après l'injection du L.D. 2480.

En bas (cas n° 19) : Antagonisme néostigmine-L.D. 2480.

Après injection de L.D. 2480 à la dose de 4 mg/kg, on injecte :

- à la septième minute : néostigmine, 1 mg ; atropine, 1 mg ;
- à la neuvième minute : néostigmine, 0,5 mg ;
- à la seizième minute : néostigmine, 1 mg.

Comparer la durée de paralysie musculaire avec celle de l'enregistrement supérieur (l'échelle est la même).

L'antagonisme néostigmine-L.D. 2480 est net.

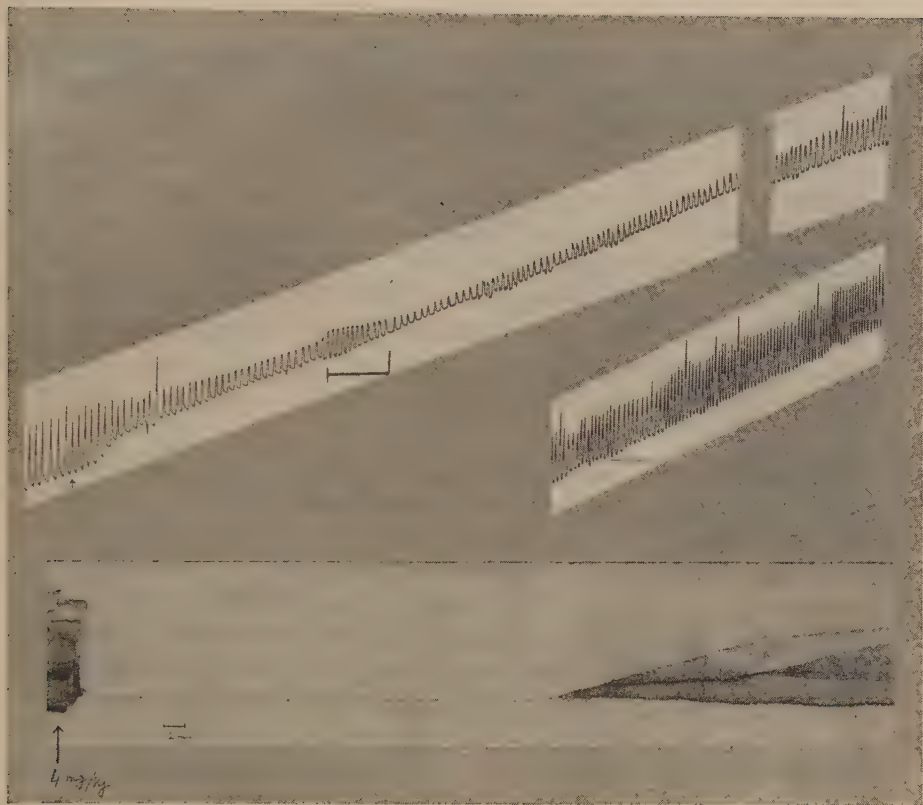


FIGURE 5

(Cas n° 15)

Effets produits par l'injection de 4 mg/kg de L.D. 2480

Ce cas est un de ceux où nous avons obtenu la plus forte dépression respiratoire. La diminution de l'amplitude a été de 60 % et a duré dix minutes.

La paralysie musculaire, elle, a duré vingt-trois minutes.

L'influence des anesthésiques associés est certaine : la curarisation nous a paru sensiblement la même, que le sujet soit sous barbituriques ou sous hydroxydione.

Elle nous a paru un peu plus importante sous neuroplégie et sous hexobarbital, puis Fluothane. Mais, surtout, elle est nettement augmentée sous hexobarbital, puis éther : paralysie de neuf minutes avec 2 mg/kg (*fig. 1*).

Dans ces deux derniers cas, d'ailleurs, la dépression respiratoire est nettement plus accentuée et on obtient même une très courte apnée.

• EFFET CUMULATIF

Nous avons retrouvé, de façon constante, l'effet cumulatif signalé par MM. CHEYMOL et collaborateurs. La *figure 2* en montre un exemple : une dose de 2 mg/kg ne provoque qu'une diminution (75 %) de l'amplitude des contractions musculaires mais si, après retour à la normale, on injecte à nouveau 2 mg/kg, on obtient une paralysie de cinq minutes et demie.

Sur l'enregistrement respiratoire, même constatation : à la première injection : diminution insignifiante de l'amplitude, à la seconde, celle-ci diminue de 60 %.

Autre exemple (*cas n° 16*) : avec 4 mg/kg, on obtient une paralysie musculaire de vingt-quatre minutes. Si l'on réinjecte à la quarante-cinquième minute 2 mg/kg seulement, on obtient, à nouveau, une paralysie qui dure vingt-quatre minutes.

Comme avec les autres « curares vrais », il est donc nécessaire d'utiliser des doses dégressives lors des réinjections de L.D. 2480 si l'on veut conserver le bénéfice de sa courte durée d'action.

La synergie L.D. 2480 - d-tubocurarine, mise en évidence par MM. CHEYMOL et collaborateurs, existe également de façon très nette, avec la gallamine (*cas n° 33*).

Après injection de 80 mg de gallamine et retour à la normale des contractions musculaires, on injecte 2 mg/kg de L.D. 2480. On observe, alors, une paralysie qui dure vingt-cinq minutes.

En ce qui concerne les antagonistes du L.D. 2480, nous avons retrouvé l'action, mise en évidence par ces auteurs, de la

néostigmine : 2,5 mg de prostigmine (associée à de l'atropine) ont écourté la durée de paralysie musculaire d'un sujet ayant reçu 4 mg/kg de L.D. 2480 (dix-sept minutes au lieu de vingt-quatre en moyenne) (*fig. 4*).

• EFFETS NEURO-VÉGÉTATIFS :

Appareil cardio-vasculaire :

Les modifications de la T.A. sont faibles :

- pour des doses curarisantes (2 à 4 mg/kg), la T.A. a été quelquefois légèrement augmentée (de 2 à 4 cm de mercure) ;
- pour des doses non curarisantes de 1 mg/kg, nous avons obtenu, au début de notre expérimentation, une légère hypotension (1 à 2 cm de mercure).

Les modifications du *pouls*, par contre, sont quasi constantes. La tachycardie est de règle. Cette augmentation du rythme, 25 % en moyenne, est peut-être un peu moindre que celle observée avec la gallamine.

Pour éliminer l'éventualité d'une tachycardie due à une *légère hypoventilation*, nous avons réalisé l'essai suivant (*cas n° 26*) :

Une malade a été endormie et intubée sous Viadril seul puis placée sous respirateur artificiel avec un certain degré d'hyper-ventilation. Après avoir constaté la stabilité du pouls, et en l'absence de tout stimulus chirurgical (avant l'intervention), nous avons injecté le L.D. 2480 à la dose de 4 mg/kg.

Le pouls est passé de 96 à 120 pulsations par minute. Les deux fois où nous avons pratiqué des électrocardiogrammes avant et après injection (une minute, cinq minutes et dix minutes après) de 4 mg/kg de L.D. 2480, nous n'avons pas observé de modification des tracés autre que l'augmentation de la fréquence déjà signalée.

Réflexivité laryngée — Intubation sous L.D. 2480 :

La réflexivité laryngée persiste jusqu'à 3 mg/kg. Ensuite, elle est fortement diminuée et, à la dose de 4 mg/kg (3,5 mg/kg

dans un cas sous neuroplégie), nous avons pu intuber très facilement nos malades sans qu'il se produise de « bucking ». La sonde a toujours été très bien tolérée. Au début de nos recherches, chez un de nos opérés (*cas n° 11*), qui accidentellement n'avait pas reçu de prémédication, une tentative d'intubation après une dose de 1,5 mg/kg a échoué et s'est accompagnée d'une sialorrhée importante. L'intubation n'a pu être faite qu'après réinjection de L.D. 2480 jusqu'à concurrence de 3 mg/kg.

Dans un autre cas, nous avons déclenché volontairement un spasme glottique avec un tube trachéal sous Pentothal seul, puis nous avons essayé de le reproduire sous Pentothal + L.D. 2480 (2 mg/kg). Il nous a semblé que la réflectivité laryngée était diminuée.

Réactions histaminiques :

Nous n'avons observé que 4 réactions veineuses, sur 33 cas, qui puissent être considérées, sans doute, comme des réactions histaminiques. Un lacis veineux immédiat et fugace au niveau du lieu d'injection a été observé, dans 3 cas (sur 28) avec la solution de L.D. 2480 à 2,5 % et dans 1 cas (sur 5) avec la solution à 5 %.

Nous avons d'ailleurs constaté, chez cette dernière malade en utilisant la solution à 2,5 % lors d'une réinjection dans l'autre bras, *que la réaction était la même pour les deux concentrations (cas n° 31)*.

Nous n'avons pas constaté d'autre réaction secondaire.

- DIMINUTION DES DOSES D'ANESTHÉSQUES. COMPATIBILITÉ AVEC LES BARBITURATES

Autant que nous ayons pu en juger avec l'emploi du L.D. 2480 de même qu'avec celui des autres pachycurares, les doses de barbituriques employées ont été plus faibles. Les solutions à 2,5 % et à 5 % de L.D. 2480 ne précipitent pas avec les solutions de penthiobarbital (Pentothal) et de thialbarbital (Kémi-thal).

• INCIDENTS ET ACCIDENTS

Un seul incident est survenu au cours de cette étude (*cas n° 30*) :

Une femme de soixante-quatre ans, pesant 62 kg, opérée d'une éventration sous-ombilicale, est endormie avec 1 g de Kémithal. On injecte ensuite 250 mg de L.D. 2480 (4 mg/kg) : on observe alors une apnée qui dure *vingt minutes*. L'intubation est faite sans difficulté et on pratique une ventilation artificielle à la main avec le ballon de l'appareil d'anesthésie distribuant un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote (50 %). La ventilation spontanée réapparaît progressivement ; on l'assiste encore quelques minutes, puis à la cinquantième minute, ayant constaté depuis dix minutes que le relâchement abdominal devenait moindre, on réinjecte 125 mg de L.D. 2480 (2 mg/kg). A nouveau, une apnée s'installe qui dure vingt-cinq minutes. Le retour à la ventilation spontanée normale a lieu cinquante minutes avant la fin de l'intervention. Le relâchement abdominal reste bon. Le réveil de la malade et ses suites opératoires immédiates sont normales, mais, brutalement, au quatrième jour, elle succombe à une embolie pulmonaire massive.

A l'autopsie (Docteur HUGUENARD), la présence de volumineux caillots organisés, très certainement antérieurs en partie à l'intervention et bloqués dans les deux branches de l'artère pulmonaire est constatée.

Faut-il voir, dans cette thrombose pré-opératoire de la veine cave inférieure, la cause de ces apnées que nous n'avions jamais observées ? comme si la gêne sur la circulation de retour — V.C.I. — s'accompagnant d'une plus grande concentration de la drogue dans le reste du territoire vasculaire et, notamment, dans le système carotidien, avait favorisé l'apparition des effets dépresseurs *centraux* dont, on le sait, les curarimimétiques ne sont pas entièrement dénués.

Il résulte de cette observation que, pour le L.D. 2480 comme pour toutes les autres substances curarisantes, des règles élémentaires de prudence s'imposent ; en particulier, ce produit ne saurait être administré sans la possibilité de pratiquer une ventilation artificielle pour pallier une éventuelle dépression respiratoire profonde et prolongée.

CONCLUSIONS

Le L.D. 2480, à la dose de 3 à 4 mg/kg, provoque, chez l'homme, une myorésolution de bonne qualité et de courte durée s'accompagnant d'une dépression respiratoire faible et brève.

L'intubation trachéale est aisée à la dose de 4 mg/kg.

Les effets secondaires sont discrets : légère tachycardie et, dans quelques cas, réaction veineuse passagère et sans gravité.

Les précautions habituelles, lors de l'emploi des substances curarimimétiques, sont de règle avec le L.D. 2480; on doit, en particulier, tenir compte de ses effets cumulatifs et de sa potentialisation sous anesthésie à l'éther et, surtout, par injection préalable d'un autre curare du même groupe (d-tubocurarine-gallamine).

En conclusion, nous pensons que le L.D. 2480, curarimimétique à l'appartenance pharmacologique bien définie, doué

- d'une action rapide;
- d'une relative fugacité;
- d'une bonne marge de sécurité, en particulier en ce qui concerne le rapport dose utile/dose d'apnée;
- et répondant bien aux antagonistes habituels,

représente une étape intéressante dans l'étude des curares et est susceptible de s'intégrer avec profit dans la pharmacopée anesthésiologique entre les curarimimétiques à action étalée et les acétylcholinomimétiques à action ultra-courte.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
SENEQUE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BUTTLE et ZAIMIS. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1949, 1, pp. 991-992.
- CHEYMOL (J.). — *Thérapie*, 1957, 12, pp. 321-356.
- CHEYMOL (J.) et CORTEGGIANI (E.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1949, 7, pp. 368-395.
- CHEYMOL (J.), GIUDICELLI (R.), CHABRIER (P.) et NAJER (H.). — Etude pharmacologique d'un nouveau curarimimétique à action brève. (*Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, séance du 16 mars 1959, t. 248, pp. 1723-1725 [note présentée par M. L. BINET].)
- CHEYMOL (J.), GIUDICELLI (R.), CHABRIER (P.) et NAJER (H.). — Nouveaux diiodométhylates d' α -phényl, α -tertioaminoacétates de β -tertioaminoéthoxyéthyle à actions curarimimétiques. (A paraître dans les *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*.)
- CHEYMOL (J.), THUILLIER (J.) et MOUILLE (P.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1951, 9, pp. 705-711.
- HUGUENARD (P.) et DAVID (M.). — Etude clinique d'un nouveau curarimimétique fugace : le L.D. 2480. (*Société Française d'Anesthésie, Analgésie, Réanimation*, séance du 5 octobre 1959; à paraître dans *Agressologie*, 1960, 1.)
- NAJER (H.), CHABRIER (P.) et GIUDICELLI (R.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1958, p. 355.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
ETUDE PHARMACOLOGIQUE	12
— Toxicité	13
— Activité curarisante	13
— Action sur la pression artérielle	14
— Action ganglioplégique	15
— Action histaminogène	15
ETUDE CLINIQUE	17
— Plan d'étude	17
— Moyens d'étude	18
— Technique utilisée	20
— Résultats	22
CONCLUSIONS	35
BIBLIOGRAPHIE	37

